

## 総 説（教授就任記念講演）

### 女性の生涯を通じて考える女性医学とは

安 井 敏 之

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部保健科学部門生殖補助医療学分野

（平成25年 8 月12日受付）（平成25年 8 月20日受理）

#### はじめに

産科婦人科にはこれまで周産期，腫瘍，不妊内分泌の3つの領域があったが，軸足を閉経において女性の一生を総合的に診療する新しい領域として「女性医学」が確立した。「女性医学」はこれまでの3つの領域と密接に関わっている（図1）。

#### 女性医学と周産期

早産児や低出生体重児は将来糖尿病や高血圧といった生活習慣病の発症に関係することが明らかとなり，今後は早産児や低出生体重児について管理の幅が広がってきた。妊娠中は胎盤を通して約20gのカルシウムが胎児に移行することから，妊婦におけるカルシウム代謝は重要である。一般的に，不動化の状態では骨代謝の亢進がみられ，骨量の減少がみられる。妊娠中，切迫早産の治療

として入院安静臥床が行われる。このような状態の骨代謝を検討すると，安静臥床によって骨吸収マーカーならびに骨形成マーカーともに通常の妊婦に比べて亢進していることが明らかとなった<sup>1)</sup>。また，単胎妊婦に比べて双胎妊婦では，骨吸収マーカーは正常妊婦よりも早くから亢進することが明らかとなった<sup>2)</sup>。これらの2つの病態を検討していく中で，ビタミンDの変化に興味ある知見が得られ，安静臥床が必要な切迫早産の妊婦ならびに双胎妊婦いずれにおいてもビタミンDのレベルは低いことが明らかとなった。ビタミンDの低下は新生児におけるくる病として問題になるが，同時に妊娠中の母体における妊娠糖尿病，妊娠高血圧症候群といった疾患と関連する可能性が考えられる。そして，これらの疾患が将来，糖尿病や高血圧といった生活習慣病に関係する（図2）。現在，米国においても妊婦の血中25（OH）vitamin D濃度に関して，11~32ng/mlが不足，10ng/ml以下が欠乏と示されている<sup>3)</sup>。この値を参考にとると，



図1 生殖，腫瘍，周産期と女性医学の関わり

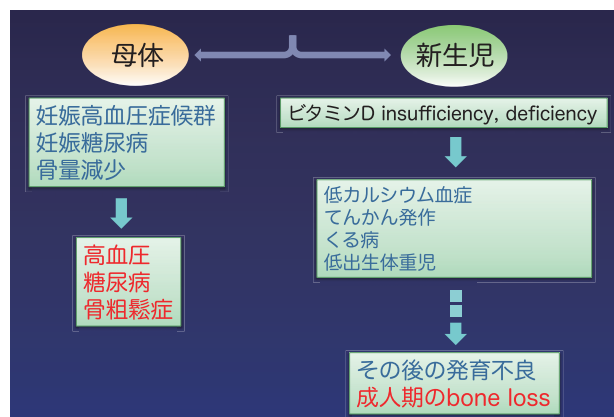


図2 妊娠中のビタミンD欠乏と疾患その関係

今回のわれわれの結果は、ほとんどの女性がビタミンD不足となる。現在、若年女性におけるビタミンD濃度の低下が報告されており、今後疾患との関係を考える上において重要な意味を持つ。

## 女性医学と腫瘍

閉経前に悪性腫瘍のために両側卵巣摘出術を受けた女性は骨粗鬆症をきたし、将来撓骨、椎体ともに骨折をきたす可能性が高くなることはよく知られている<sup>4)</sup>。また図3のように、45歳までに両側卵巣摘出術を受けた女性では、認知機能障害、心血管系疾患による死亡、全死亡率にも影響を与えることが報告されている<sup>5)</sup>。さらに、閉経前の両側卵巣摘出はうつや不安のリスクとも関係することも示され<sup>6)</sup>、うつ病の程度が強くなると心血管系疾患の発生に影響することも報告されている<sup>7)</sup>。したがって、悪性腫瘍を始めとする婦人科疾患によって閉経前に両側卵巣摘出術を受けた女性では、原疾患についてのフォローだけではなく、骨粗鬆症や心血管系疾患についての管理も必要である。

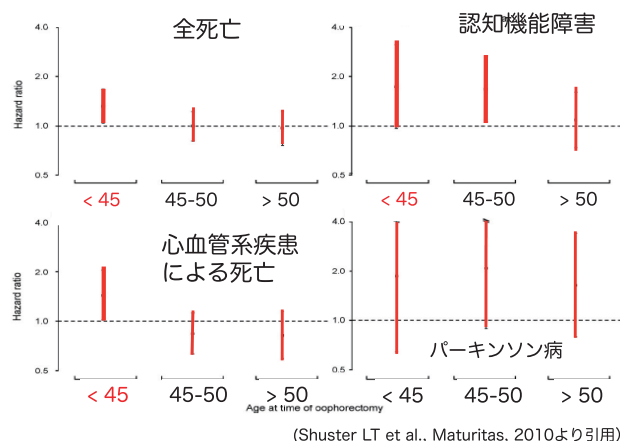


図3 閉経前の両側卵巣摘出は、種々の疾患の発生に影響する

## 女性医学と不妊

加齢によって卵子の数は低下し、質の低下した卵子が増加するため<sup>8)</sup>、年齢がすすむにつれて妊娠しにくくなる。しかし、生殖補助医療技術の発達はめざましく、高

齢不妊女性への治療に大きく貢献し、高齢不妊女性が出産する年齢と閉経年齢との差が縮まってきている。高齢不妊女性が妊娠した場合、妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病のリスクが高くなるため、周産期における管理は厳重にする必要があり、周閉経期における管理も必要となる。本邦で行われている大規模コホート研究である日本ナースヘルス研究 (Japan Nurses' Health Study: JNHS) の成果が報告され始めており、妊娠高血圧症候群はその後の生活における高血圧、糖尿病、脂質異常症発症の危険因子であることが証明され、将来にわたる管理が必要であるとされている<sup>9)</sup>。また、JNHSの結果から、図4のように本邦女性における閉経年齢は中央値で52.1歳であること<sup>10)</sup>、閉経年齢を早める要因として、喫煙や子宮内膜症と関連した不妊の既往が明らかにされた<sup>11)</sup> (図5)。このように閉経年齢が早まることはその女性の一生におけるエストロゲン暴露期間が短いことにつながり、将来

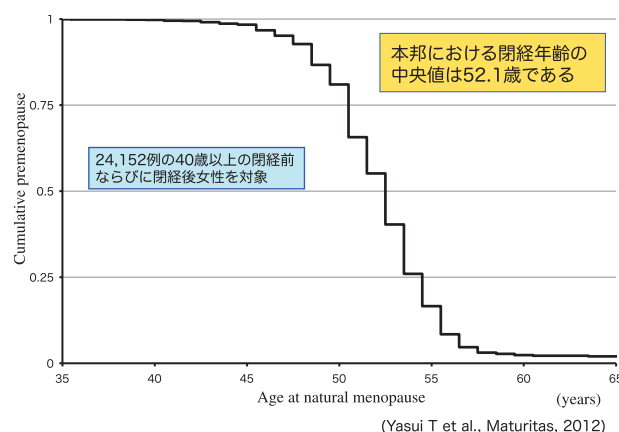


図4 本邦女性における Kaplan-Meier 解析による閉経年齢

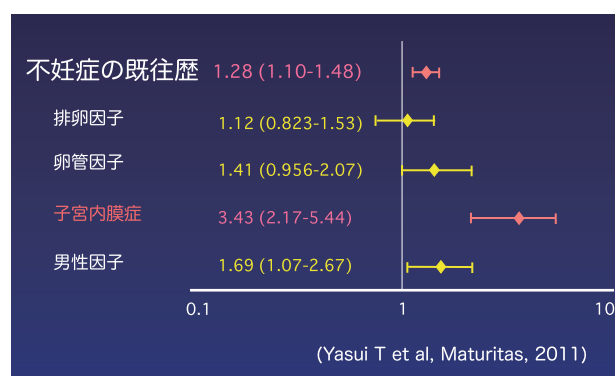


図5 子宮内膜症と関連した不妊症の既往は、閉経年齢を早める

の心血管系疾患や骨粗鬆症の早期発症に関連する可能性が考えられる。最近、47歳までに閉経した女性では、77歳の時点で死亡率、骨粗鬆症のリスク、骨折率が高いことも報告された<sup>12)</sup>。

### 周閉経期以降における女性医学

周閉経期になるとエストロゲンの急激な減少によって、ほてりやのぼせ、動悸、寝汗などを始めとする更年期障害がみられる。エストロゲンの欠乏はその後、泌尿生殖器の萎縮症状、骨粗鬆症や心血管系疾患などの疾病の発生にも影響する（図6）。更年期障害の治療法として、ホルモン補充療法（HRT）、漢方治療、向精神薬などが用いられ、これらの治療によって症状の改善がみられた場合、初期の目的は達成できたことになる。さらに、このようにして更年期障害を改善したことは将来の疾患の発症を予防することにつながるかどうかという仮説をたててみた。

最近、更年期障害の存在と種々の疾患との関連が報告されている。中等度から極めて重症のホットフラッシュを有する女性では、症状のない女性に比べて血管内皮機能の指標である flow-mediated diameter の値が有意低いことが報告されている<sup>13)</sup>。また、ホットフラッシュが2週間に6日以上みられる女性では、症状がない女性に比べてインスリン抵抗性の指標である HOMA 指数が高いことも報告されている<sup>14)</sup>。さらに、ホットフラッシュの程度が強い女性では骨密度の減少が大きいことも示さ

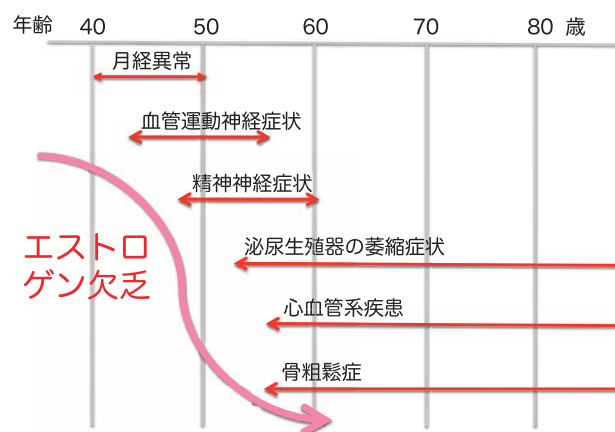


図6 エストロゲン欠乏によってみられる症状と疾患

れている<sup>15)</sup>。したがって、更年期障害を放置せず治療することは、それ以降に発生する疾患の発生を防ぐことができる可能性が考えられる。更年期にみられる種々の症状と疾患との関連について、どのような因子が関係しているかを考える必要があり、サイトカインならびにケモカインに焦点をあててみた。

#### 1) ホットフラッシュとサイトカイン

ホットフラッシュがみられる部位では血管の拡張が起こっており、血管拡張には IL-8, IL-6, TNF- $\alpha$  といったサイトカインが関わっていることが示されている。ホットフラッシュの程度を FDA の基準により、mild, moderate, severe に分類し、17種類のサイトカインならびにケモカイン濃度との関係を検討した。その結果、severe なホットフラッシュを有する周閉経期女性ならびに両側卵巣摘出後女性においては、ホットフラッシュがみられない女性に比べて IL-8, macrophage inflammatory protein (MIP)-1 $\beta$ , IL-6 の値が有意に高かった<sup>16)</sup>。ヒトの IL-8 は、ラットでは cytokine induced neutrophil chemoattractant (CINC) に相当することから、ラットにおいてその妥当性を検証した。両側卵巣摘出術後のラット脳室内に LH-RH を投与すると30分後に皮膚温の上昇、すなわちホットフラッシュがみられ、1時間後には視床下部において CINC mRNA の増加が、2時間後には血中 CINC の増加がみられた。さらに、in situ hybridization で CINC の産生部位を検討したところ、視床下部の paraventricular area であることが明らかとなった。また、CINC を投与すると皮膚温は低下し、深部体温は上昇した<sup>17)</sup>ことから、CINC あるいは IL-8 には深部体温を上昇させ皮膚温を下げようとする働き、すなわちホットフラッシュを抑えようとする作用が存在することが推察された。IL-8 は本来、好中球や T リンパ球に選択的に働く走化性因子であり、白血球の血管内皮細胞への接着の増加、好中球機能活性化を有しており、血管系に影響するものと考えられる。ホットフラッシュに対する治療として HRT は有効である。HRT によってサイトカインはどのように変化するのかどうかを検討した結果、エストロゲンの経皮投与によって IL-8 は有意に減少した<sup>18)</sup>。一方、HRT が禁忌の患者、HRT を嫌がる患者、HRT による効果が期待しにくい患者も存在し、漢方治

療も考慮される。ホットフラッシュの治療に用いられる加味逍遙散や桂枝茯苓丸によってサイトカインはどのように変化するかについて検討した結果、加味逍遙散や桂枝茯苓丸はいずれも IL-8 の低下をきたしたものの統計学的に有意差はみられなかった。しかし、ホットフラッシュに効果がみられた群についてのみ検討すると、いずれの漢方製剤も IL-8 を有意に低下させた<sup>19)</sup>。

以上のことから、エストロゲンの経皮投与ならびに加味逍遙散、桂枝茯苓丸は、ホットフラッシュのある女性に対して、IL-8 を低下させることが明らかとなった。

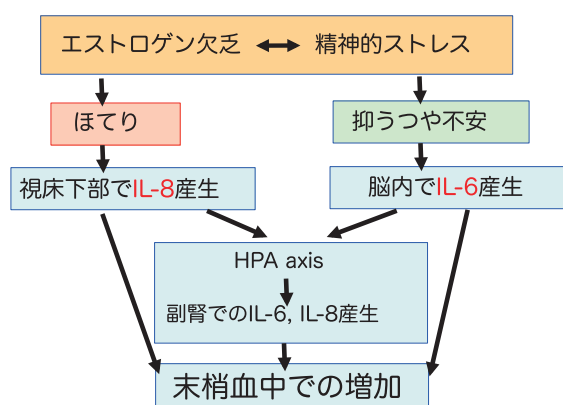
## 2) 精神神経症状とサイトカイン

サイトカインは、うつや不安と関連することが報告されている。うつ病の患者では IL-6 および IL-1 $\beta$  が高いこと<sup>20,21)</sup>や TNF- $\alpha$  が低いこと<sup>22)</sup>、抗うつ剤によって、PHA や LPS によって刺激された IL-6, IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$  は減少し、IL-10 は増加すること<sup>23)</sup>が報告されている。更年期障害としてみられるうつや不安については、IL-6 が高いことが報告されている<sup>24)</sup>。そこで、周閉経期女性にみられる更年期障害としての精神神経症状について Greene's score を用いて評価し、サイトカインとの関連をみたところ、不安や抑うつなどの症状を有する女性では IL-6, IL-8, IL-10 の値が有意に高かった<sup>25)</sup>。IL-6 は、本来、単球、T リンパ球、血管内皮細胞、脂肪細胞などから産生されるサイトカインである。しかし、ヒトにおいては精神的ストレスによって増加すること、視床下部-下垂体-副腎系の強力な activator であること、副腎においても産生されることが報告されている。選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) や加味逍遙散は、周閉経期にみられる精神神経症状に有効である。SSRI や加味逍遙散がサイトカインに対してどのような影響を及ぼすかを検討したところ、SSRI も加味逍遙散も有意に IL-6 を低下させ、さらに SSRI は IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$  も有意に低下させた<sup>26)</sup>。

以上のことから、症状とサイトカインの関係について図 7 のような機序が推定される<sup>27)</sup>。

## 3) 代謝とサイトカイン

アディポサイトカインであるアディポネクチンとエストロゲンとの間には負の相関関係がみられ、アディポネ



(安井敏之、日本女性医学学会雑誌、2012)

図 7 更年期にみられる症状とサイトカイン

クチンはケモカインである MCP-1 との間には負の相関関係がみられること<sup>28)</sup>から、閉経後にエストロゲンが低下するとアディポネクチンは増加し、その結果 MCP-1 を低下させるといった生体内の防御機構が存在していることが推定される。何らかの原因でこの防御機構が破綻すると MCP-1 の増加をきたすことになり、動脈硬化へ進展すると考えられる。MCP-1 は白血球やリンパ球などを組織に遊走させる働きを有しているケモカインであり、更年期障害に用いられる薬剤との関連を検討すると、(a) 経皮エストロゲンの投与によって、MCP-1 は低下する<sup>18)</sup>。

(b) 桂枝茯苓丸によって、MCP-1 は減少する<sup>19)</sup>。

(c) SSRI は MCP-1 を減少させる<sup>26)</sup>。

以上のことから、経皮エストロゲン、桂枝茯苓丸、SSRI といった更年期障害の治療に用いられる薬剤は症状に対して有効であるとともに MCP-1 の抑制効果も有している。さらに、骨粗鬆症の治療薬であるラロキシフェンも MCP-1 を低下させることから<sup>29)</sup>、これらの薬剤は動脈硬化への進展を阻止する作用も有している (図 8)。

一方、IL-7 はマウス血管内皮細胞表面における接着因子の発現を促進すること、不安定型狭心症患者では IL-7 の値が高いこと、肥満男女の大網脂肪組織では IL-7 が過剰に産生されインスリン抵抗性と関連することなどが報告されている。IL-7 は MCP-1 と有意な正の相関関係がみられ、E-selectin や中性脂肪とも相関する<sup>30)</sup>。エストロゲンならびにラロキシフェンの投与は、IL-7 の有意



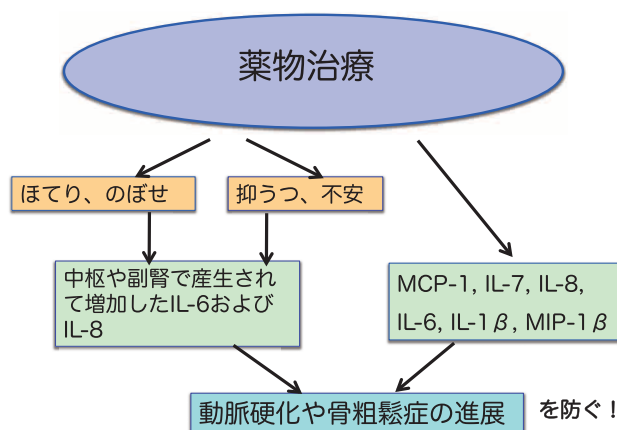


図8 周閉経期における症状を抑えることは、その後に発生する疾患の進展を防ぐことに結びつく

な低下をきたしており<sup>18,29)</sup>、これらの薬剤は動脈硬化の進展を抑制する可能性が考えられる。また、IL-6はIL-8、IL-1β、MIP-1βと有意な正の相関関係を有しており<sup>31)</sup>、これらのサイトカインが互いに協調しあって生体内で働いていると考えられる。動脈硬化性プラークの表面には、IL-6、IL-8、MCP-1、MIP-1を始めとする多くのサイトカインが存在することから、周閉経期にみられる更年期障害に用いられるさまざまな治療薬によってこれらのサイトカインの低下をきたすことは、動脈硬化への進展を阻止できると考えられ、ホットフラッシュや抑うつ状態に対して積極的に治療を行うことは有意義であると考えられる。

### 周閉経期を再考する

周閉経期におけるエストロゲンの変化は直線的に減少するのではなく、巧みなフィードバック機構によって増えたり減ったりしながら減少する。エストロゲンが完全に低下した閉経後よりも早い段階にある周閉経期において、すでに代謝系や免疫系にも影響がみられる可能性が推測される。最近、周閉経期を細分化したSTRAW (stages of reproductive aging proposed by workshops) 分類が報告された<sup>32)</sup>。このSTRAW分類をもとに周閉経期を細分化して検討すると、エストロゲンは月経が不規則な段階で一時的に増加しその後また減少するパターンを示した<sup>33)</sup>。また代謝においては、脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンは閉経移行期にかけて低下し、

その後増加するU字型の変化を示すことが明らかとなった<sup>34)</sup>。さらに、動脈硬化の初期段階に關与するがMCP-1やIL-8について検討すると、MCP-1は稀発月経の段階で増加し、IL-8は遅れて閉経後早期に増加することが示された<sup>35)</sup>。このような周閉経期における変化の違いが閉経後にみられる疾患の発症に關与する可能性を考えると、これまで閉経前と閉経後の2群で違いがみられると検討されてきた内容について周閉経期を再考する必要がある。

### おわりに

これからは、女性の生涯を思春期、性成熟期、更年期、老年期といったステージごとに分けて疾患や症状を考えるのではなく、縦断的視点から診察や治療、研究にあたる必要があるとあり、「女性医学」はその役割を担っている。

### 文 献

- 1) Kaji, T., Yasui, T., Suto, M., Mitani, R., *et al.*: Effect of bed rest during pregnancy on bone turnover markers in pregnant and postpartum women. *Bone*, 40: 1088-1094, 2007
- 2) Nakayama, S., Yasui, T., Suto, M., Sato, M., *et al.*: Differences in bone metabolism between singleton pregnancy and twin pregnancy. *Bone*, 49: 513-519, 2011
- 3) Mulligan, M. L., Felton, S. K., Riek, A. E., Bernal-Mizrachi C.: Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 202(5): 429.e1-9, 2010
- 4) Melton, L. J. 3rd, Crowson, C. S., Malkasian, G. D., O'Fallon, W. M.: Fracture risk following bilateral oophorectomy. *J. Clin. Epidemiol.*, 49(10): 1111-5, 1996
- 5) Shuster, L. T., Rhodes, D. J., Gostout, B. S., Grossardt, B. R., *et al.*: Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas*, 65(2): 161-6, 2010
- 6) Rocca, W. A., Grossardt, B. R., Geda, Y. E., Gostout, B.

- S., *et al.* : Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause*, 15(6) : 1050-9, 2008
- 7) Ariyo, A. A., Haan, M., Tangen, C. M., Rutledge, J. C., *et al.* : Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation*, 102(15) : 1773-9, 2000
  - 8) Lambalk, C. B., van Disseldorp, J., de Koning, C. H., Broekmans, F. J. : Testing ovarian reserve to predict age at menopause. *Maturitas*, 63(4) : 280-91, 2009
  - 9) Kurabayashi, T., Mizunuma, H., Kubota, T., Kiyohara, Y., *et al.* : Pregnancy-induced hypertension is associated with maternal history and a risk of cardiovascular disease in later life : Japanese cross-sectional study. *Maturitas*, 75 : 227-31, 2013
  - 10) Yasui, T., Hayashi, K., Mizunuma, H., Kubota, T., *et al.* : Factors associated with premature ovarian failure, early menopause and earlier onset of menopause in Japanese women. *Maturitas*, 72 : 249-255, 2012
  - 11) Yasui, T., Hayashi, K., Mizunuma, H., Kubota, T., *et al.* : Association of endometriosis-related infertility with age at menopause. *Maturitas*, 69 : 279-283, 2011
  - 12) Svejme, O., Ahlborg, H. G., Nilsson, J. Å., Karlsson, M. K. : Early menopause and risk of osteoporosis, fracture and mortality : a 34-year prospective observational study in 390 women. *BJOG*, 119(7) : 810-6, 2012
  - 13) Bechlioulis, A., Kalantaridou, S. N., Naka, K. K., Chatzikiyiakidou, A., *et al.* : Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flushes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 95(3) : 1199-206, 2010
  - 14) Thurston, R. C., El Khoudary, S. R., Sutton-Tyrrell, K., Crandall, C. J., *et al.* : Vasomotor symptoms and insulin resistance in the study of women's health across the nation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 97 : 3487-94, 2012
  - 15) Gast, G. M., Grobbee, D. E., Pop, V. J. M., Keyzer, J. J., *et al.* : Vasomotor symptoms are associated with a lower bone mineral density. *Menopause*, 16 : 231-238, 2009
  - 16) Yasui, T., Uemura, H., Tomita, J., Miyatani, Y., *et al.* : Association of interleukin-8 with hot flashes in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women and bilateral oophorectomized women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 91 : 4805-4808, 2006
  - 17) Noguchi, M., Yuzurihara, M., Kase, Y., Yasui, T., *et al.* : Involvement of cytokine-induced neutrophil chemoattractant in hypothalamic thermoregulation of luteinizing hormone-releasing hormone. *Endocrinology*, 149 : 2899-2906, 2008
  - 18) Yasui, T., Saijo, A., Uemura, H., Matsuzaki, T., *et al.* : Effects of oral and transdermal estrogen therapies on circulating cytokines and chemokines in postmenopausal women with hysterectomy. *Eur. J. Endocrinol.*, 161 : 267-73, 2009
  - 19) Yasui, T., Matsui, S., Yamamoto, S., Uemura, H., *et al.* : Effects of Japanese traditional medicines on circulating cytokine levels in women with hot flashes. *Menopause*, 18 : 85-92, 2011
  - 20) Maes, M., Meltzer, H. Y., Bosmans, E., Bergmans, R., *et al.* : Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J. Affective Disorders*, 34 : 301-309, 1995
  - 21) Alesci, S., Martinez, P. E., Kelkar, S., Ilias, I., *et al.* : Major depression is associated with significant diurnal elevation in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion : clinical implications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 90 : 2522-2530, 2005
  - 22) Haack, M., Hinze-Selch, T., Fenzel, T., Kraus, T., *et al.* : Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission : effects of confounding factors and diagnosis. *J. Psychi. Res.*, 33 : 407-418, 1999
  - 23) Maes, M., Song, C., Lin, A., Bonaccorso, S., *et al.* : Negative immunoregulatory effects of antidepressants

- sants : inhibition of interferon- $\gamma$  and stimulation of interleukin-10 secretion. *Neuropsychopharmacology*, 20 : 370-379, 1999
- 24) Ushiroyama, T., Ikeda, A., Ueki, M. : Elevated plasma interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor concentrations in menopausal women with and without depression. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 79 : 51-52, 2002
- 25) Yasui, T., Maegawa, M., Tomita, J., Miyatani, Y., *et al.* : Association of serum cytokine concentrations with psychological symptoms in midlife women. *J. Reprod. Immunol.*, 75 : 56-62, 2007
- 26) Yasui, T., Yamada, M., Uemura, H., Ueno, S., *et al.* : Changes in circulating cytokine levels in midlife women with psychological symptoms with selective serotonin reuptake inhibitor and Japanese traditional medicine. *Maturitas*, 62 : 146-152, 2009
- 27) 安井敏之 : 周閉経期におけるエストロゲンとサイトカイン. *日本女性医学学会雑誌*, 20 : 78-85, 2012
- 28) Miyatani, Y., Yasui, T., Uemura, H., Yamada, M., *et al.* : Associations of circulating adiponectin with estradiol and monocyte chemotactic protein-1 in postmenopausal women. *Menopause*, 15 : 536-541, 2008
- 29) Yasui, T., Uemura, H., Hyodo, S., Yamada, M., *et al.* : Raloxifene reduces circulating levels of interleukin-7 and monocyte chemoattractant protein-1 in postmenopausal women. *Atherosclerosis*, 204 : 471-475, 2009
- 30) Yasui, T., Saijo, A., Uemura, H., Tsuchiya, N., *et al.* : Interleukin-7 is associated with monocyte chemoattractant protein-1 and soluble E-selectin levels in peripheral blood of newly post-menopausal women. *J. Reprod. Immunol.*, 81 : 97-102, 2009
- 31) Yasui, T., Uemura, H., Yamada, M., Matsuzaki, T., *et al.* : Associations of interleukin-6 with interleukin-1 beta, interleukin-8 and macrophage inflammatory protein-1 $\beta$  in midlife women. *Cytokine*, 41 : 302-306, 2008
- 32) Burger, H. G. : The stages of reproductive aging proposed by workshops held in 2001 and 2010 (STRAW and STRAW+10) : a commentary. *Climacteric*, 16 (Supple 1) : 5-7, 2013
- 33) Yasui, T., Matsui, S., Tani, A., Kunimi, K., *et al.* : Androgen in postmenopausal women. *J. Med. Invest.*, 59 : 12-27, 2012
- 34) Matsui, S., Yasui, T., Tani, A., Kato, T., *et al.* : Association of circulating adiponectin with testosterone in women during the menopausal transition. *Maturitas*, 73(3) : 255-260, 2012
- 35) Tani, A., Yasui, T., Matsui, S., Kato, T., *et al.* : Different circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 during the menopausal transition. *Cytokine*, 62(1) : 86-90, 2013

## *Medicine of women's health throughout the life*

*Toshiyuki Yasui*

*Department of Reproductive Technology, Institute of Health Bioscience, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

In obstetrics and gynecology, there were three major fields such as perinatology, oncology and reproduction. "Menopausal medicine" in women during the menopausal transition, including menopausal symptoms, urogynecology and osteoporosis, has entered as new field, and the scope is going to extend to "Medicine of women's health". Medicine of women's health is covered the field throughout the life of women based on the menopause.

Low vitamin D level during pregnancy may induce hypertension and diabetes in the future and follow-up of blood pressure and glucose metabolism is needed for pregnant women with low vitamin D level. Women with bilateral oophorectomy before menopause may induce bone fractures, coronary heart diseases and cognitive disorders due to estrogen deficiency. The proportions of pregnancy induced hypertension (PIH) and gestational diabetes (GDM) are high in pregnant women more than 40 years of age, and PIH and GDM are involved in the occurrence of hypertension and diabetes in the future, respectively. Women with past history of infertility associated with endometriosis and women with cigarette smoking are associated with earlier menopause, suggesting that these women have risk factors for the diseases due to estrogen deficiency. Menopausal symptoms such as hot flashes, night sweaty and depression are associated with high levels of IL-8 and IL-6. These high levels of IL-8, IL-6 and MCP-1 may be involved in the occurrence of atherosclerosis and osteoporosis. Hormone therapy and Japanese Kampo medicine may be useful for prevention of atherosclerosis and coronary heart diseases in the future. Recently, menopausal transition is classified in detail since endocrinological features are complex during the menopausal transition. Studies for menopausal transition may be important.

Medicine of women's health is important as a field throughout the life of women for total health.

Key words : menopause, women, health